



TITLE:

# Pivmecillinamの女子単純性急性膀胱炎に対する臨床評価

AUTHOR(S):

平松, 侃; 平尾, 和也; 伊集院, 真澄; 小原, 壮一; 塩見, 努; 馬場谷, 勝廣; 肱岡, 隆; ... 生間, 昇一郎; 松島, 進; 青山, 秀雄

---

CITATION:

平松, 侃 ...[et al]. Pivmecillinamの女子単純性急性膀胱炎に対する臨床評価. 泌尿器科紀要 1979, 25(12): 1349-1355

ISSUE DATE:

1979-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122549>

RIGHT:

## Pivmecillinam の女子単純性急性膀胱炎 に対する臨床評価

奈良県立医科大学泌尿器科学教室（主任：岡島英五郎教授）

平 松 侃・平 尾 和 也・伊 集 院 真 澄  
小 原 壮 一・塩 見 努・馬 場 谷 勝 廣  
肱 岡 隆・窪 田 一 男・駒 田 佐 多 男  
佐々木 憲二・三 馬 省 二・末 盛 毅  
岡 島 英 五 郎

高田市民病院泌尿器科

吉 田 宏 二 郎・渡 辺 秀 次

奈良国立病院泌尿器科

生 間 昇 一 郎

奈良県立奈良病院泌尿器科

松 島 進・青 山 秀 雄

## CLINICAL EVALUATION OF PIVMECILLINAM IN ACUTE SIMPLE CYSTITIS

Tadashi HIRAMATSU, Kazuya HIRAO, Masumi IJUIN,  
Soichi OHARA, Tsutomu SHIOMI, Katsuhiko BABAYA,  
Takashi HIJIOKA, Kazuo KUBOTA, Sadao KOMADA,  
Kenji SASAKI, Shoji SANMA, Tsuyoshi SUEMORI  
and Eigoro OKAJIMA

*From the Department of Urology, Nara Medical University  
(Director: Prof. E. Okajima M. D.)*

Kohjiro YOSHIDA and Shuji WATANABE

*From the Department of Urology, Takada City Hospital*

Shoichiro IKUMA

*From the Department of Urology, Nara National Hospital*

Susumu MATSUSHIMA and Hideo AOYAMA

*From the Department of Urology, Nara Prefectural Nara Hospital*

The effect of Pivmecillinam in acute simple cystitis was studied.

The results of this study were as follows.

1. Miction pain and urinary frequency were resolved in 96.5% of the patients.
2. Pyuria and bacteriuria were eradicated in 92.2% and 96.2%, respectively.
3. The causative organisms detected were mostly *E. coli* (76.3%) and these organisms were eradicated in 93.8%.
4. Pivmecillinam was remarkably effective for the resistant strains against AB-PC, cepharexin

and nabidixic acid.

5. No noteworthy side effects were observed, except slight gastrointestinal disturbances in 3 cases. Chemical analysis of the peripheral blood demonstrated no abnormal findings after administration of this drug.

6. Pivmecillinam showed a remarkable efficacy against simple acute cystitis (97.3%).

The results indicate that pivmecillinam is a useful drug for therapy of simple acute cystitis.

## 結 言

1972年 Lund<sup>1)</sup> らにより開発された経口合成ペニシリン製剤である pivmecillinam について女子単純性急性膀胱炎に対する有効性ならびに安全性について検討した成績を報告する。

pivmecillinam は Fig. 1 のような構造をもつ新しい合成ペニシリン剤で、特長としては経口投与の後、腸管より吸収され、加水分解によって mecillinam となり6時間までにその50%程度が尿中に排泄されるといわれている<sup>2,3)</sup>。一方抗菌力はグラム陰性菌に強く、特に *E. coli* に対する抗菌力はきわめて強いとされている<sup>4,5,6)</sup>。

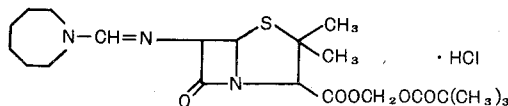


Fig. 1. Chemical structure of Pivmecillinam

## 試 験 方 法

### 1. 投与対象

単純性急性膀胱炎と診断した16歳以上70歳までの女子で、発症よりの経過が2週間以内のもの。ただしつぎのような症例は除外した。

- 1) 尿路系に影響のある基礎疾患、合併症を有する症例。
- 2) 本症発症後に他の抗生剤、化学療法剤の投与を受けた症例。
- 3) 妊婦および授乳中の症例。
- 4) ペニシリン系薬剤に過敏またはその既往のある症例。

### 2. 投与量、用法および投与期間

1回 pivmecillinam 50 mg 1錠、1日3回毎食後服用とし、投与期間は3日間で、つぎのような場合は投与を中止した。

- 1) 副作用のため投与継続が不可能なとき。
- 2) 症状が悪化したとき。
- 3) その他主治医が必要と認めたとき。

また抗菌剤、消炎剤の併用を禁じ、胃腸薬の併用も極力避けることにした。

### 3. 観察項目

有効性に関しては自覚症状、膿尿および細菌尿について投与前後で検討した。安全性に関しては投与期間中および投与終了時での副作用の有無、さらに一般臨床検査を投与前後に施行し、異常値の有無を検討した。

#### 1) 自覚症状

頻尿、排尿痛、残尿感およびそのほか訴えのあった自覚症状につき卅、卅、+、-の4段階に判定した。

#### 2) 膿尿

尿沈渣にて400倍視野での白血球数について卅（白血球数が視野の1/2以上を占める）、卅（30コ/hpf～視野の1/2未満）、+（10～29コ/hpf）、±（5～9コ/hpf）、-（0～4コ/hpf）と判定した。

#### 3) 細菌尿

薬剤投与前後についてカテーテル採尿にて菌種、菌量、総菌数およびABPC、CEX、NAに対する感受性検査をディスクにて施行した。

#### 4) 副作用

訴えのあったすべての症状を記載した。

#### 5) 一般臨床検査

赤血球数、白血球数、血小板数、Hb、Ht、BUN、血清クレアチニン、GOT、GPT、アルカリフォスファターゼ、黄疸指数、ビリルビンおよびLDH値について検討した。

### 4. 観察時期

投与開始日と投与3日後に観察した。

### 5. 効果判定基準

#### 1) 自覚症状

消失、軽快および不変の3段階に判定した。

#### 2) 膿尿

治療前卅で判定時卅、卅は不変、+、±は改善、-は正常化、治療前卅で判定時卅、卅、+は不変、±は改善、-は正常化、治療前+で判定時卅、卅、+、±は不変、-は正常化と3段階に判定した。

#### 3) 細菌尿

投与前後の菌種、菌数により判定した、すなわち判

Table 1. 総合臨床効果判定

		消 失			軽 快			不 変		
		正常化	改善	不変	正常化	改善	不変	正常化	改善	不変
症 状	膿 尿									
	細菌尿									
	陰性化									
細 菌 尿	減 少									
	不 変									
	増 加									

定時残存原因菌が0で交代菌が $<10^3$ コ/mlは陰性化,  $\geq 10^3$ コ/mlは減少, 原因菌が $<10^3$ コ/mlで交代菌が $<10^3$ コ/mlは減少,  $\geq 10^3$ コ/mlは不変, 原因菌が $\geq 10^3$ コ/mlの場合は不変と3段階に判定した。ただし混合感染例では総菌数で効果判定をおこなった。

## 6. 総合臨床効果

UTI薬効評価基準のうち単純性尿路感染症における薬効評価基準にもとづき Table 1. のごとく著効, 有効および無効の3段階に判定した。

## 7. 膀胱鏡検査

4例について治療前後の膀胱内所見を膀胱鏡により観察した。

## 試 験 結 果

### 1. 対象症例

総症例数は90例で, そのうち有用判定例数は90例であり, 抗菌剤併用例, 基礎疾患を有する症例, 評価項目欠落例の判定不能症例が17例あり, UTI基準判定例数は73例であった (Table 2)。対象症例全例が女子単純性急性膀胱炎症例であり, 年齢分布は19歳から70歳で, そのうち20歳から49歳までが66例 (73.3%) をしめていた (Table 3)。

Table 2. 症例内訳

総症例数	90
有用性判定例数	90
判定不能	0
UTI基準判定例数	73
脱落例数	17

Table 3. Age distribution

Age	No. of cases
- 19	2
20 - 29	21
30 - 39	22
40 - 49	23
50 - 59	15
60 - 69	6
70 -	1
Total	90

### 2. 自覚症状に対する効果

自覚症状のうち効果判定項目として有用な症状は排尿痛および頻尿であり, この2症状について検討した。まず排尿痛は85例にみられ, そのうち治療後78例 (91.8%) に消失を認め, 4例 (4.7%) が軽快, 3例 (3.5%) が不変であった。頻尿は85例にみられ, そのうち治療後70例 (82.4%) が消失し, 12例 (14.1%) が軽快, 3例 (3.5%) が不変であった (Table 4)。

Table 4. Efficacy on subjective symptoms

	Pollakisuria	Miction pain
	No. of cases (%)	No. of cases (%)
resolved	70 ( 82.4)	78 ( 91.8)
improved	12 ( 14.1)	4 ( 4.7)
persisted	3 ( 3.5)	3 ( 3.5)
Total	85 (100.0)	85 (100.0)

### 3. 膿尿に対する効果

判定可能であった症例は90例であり, 正常化と判定した症例は75例 (83.3%), 改善と判定した症例は8例 (8.9%), 不変と判定した症例は7例 (7.8%) であった (Table 5)。

### 4. 細菌尿に対する効果

判定可能な症例は80例であり, 陰性化と判定した症例は67例 (83.7%), 減少と判定した症例は10例 (12.5%), 不変と判定した症例は3例 (3.8%) であった (Table 5)。

Table 5. Efficacy on objective symptoms

	Pyuria	Bacteriuria
	No. of cases (%)	No. of cases (%)
cleared	75 ( 83.3)	67 ( 83.7)
decreased	8 ( 8.9)	10 ( 12.5)
unchanged	7 ( 7.8)	3 ( 3.8)
Total	90 (100.0)	80 (100.0)

### 5. 起炎菌別効果

治療前の培養で起炎菌の確定した症例は80例であり, そのうち *E. coli* が61例 (76.3%) と圧倒的に多数をしめ, ついで *Klebsiella*, *Staph. epidermidis* のおの

Table 6. Bacteriological response

Isolates	No. of strains	eradicated (%)	persisted*
<i>E. Coli</i>	61	58 ( 95.1)	3
<i>E. Cloaca</i>	2	2 (100.0)	
<i>Proteus</i>	2	2 (100.0)	
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100.0)	
<i>Klebsiella</i>	5	4 ( 80.0)	1
<i>Strept. faecalis</i>	2	2 (100.0)	
<i>G.N.R.</i>	2	2 (100.0)	
<i>Staph. epidermidis</i>	5	4 ( 80.0)	1
Total	80	75 ( 93.8)	5

\*persisted: included suppressed strains

Table 7. Efficacy on resistant organisms

	AB-PC				CEX				NA			
	UTI comment				UTI comment				UTI comment			
	E*	G*	P*	R*	E	G	P	R	E	G	P	R
<i>E. Coli</i>	5	6	1	( 91.7)	4		1	( 80.0)	2			(100.0)
<i>Klebsiella</i>	3			(100.0)					1			(100.0)
<i>Enterobacter</i>	1			(100.0)								
<i>Staph. epidermidis</i>		1		(100.0)					1			(100.0)
<i>Strept. faecalis</i>					1			(100.0)				
Total	9	7	1	( 94.1)	4	1	1	( 83.3)	4			(100.0)

\*E: Excellent, G: Good, P: Poor, R: Effective rate

おの5例(6.3%)で、その他はTableに示す各種の菌が検出された(Table 6)。一方治療効果をみると80例中75例(93.8%)に菌の消失がみられており、治療後に残存していたものは*E. coli* 3例、*Klebsiella* 1例、*Staph. epidermidis* 1例の計5例のみであり、*E. coli* についてみると61例中58例(95.1%)が消失していた。

## 6. 他剤耐性菌に対する効果

治療前に検出された起炎菌のうち他剤に耐性を有する菌に対する pivmecillinam の効果を検討した。ABPC に耐性を有するとした菌(感受性試験で感受性なしと判定されたもの)は*E. coli* 12例、*Klebsiella* 3例、*Enterobacter cloaca* 1例、*Staph. epidermidis* 1例の計17例で、そのうち16例(94.1%)に有効以上の効果を認めた。CEX 耐性菌は*E. coli* 5例、*Strept. faecalis* 1例の合計6例で、そのうち5例(83.3%)に有効以上の効果を認めた。NA 耐性菌は*E. coli* 2例、*Klebsiella* 1例、*Staph. epidermidis* 1例の合計4例で、4例とも着効を示した(Table 7)。

## 7. 菌交代

投与開始時の分離菌と異なった菌が治療後に検出された場合、尿路感染症の症状のあるときは菌交代症、症状がないときは菌交代現象とした<sup>8)</sup>。治療後菌交代が認められた症例は合計8例で全例*E. coli* からの交代であり、そのうちわけは*Strept. faecalis* 5例、*Staph.*

Table 8. Strains appeared after treatment

Isolates	No. of strains (%)
<i>Strept. faecalis</i>	5 ( 62.5)
<i>Staph. epidermidis</i>	1 ( 12.5)
<i>Proteus vulgaris</i>	2 ( 25.0)
Total	8 (100.0)

*epidermidis* 1例、*Proteus* 2例である。そのうち菌交代症は*Strept. faecalis*、*Staph. epidermidis* のおのおの1例ずつ計2例で、他の6例は菌交代現象と診断した(Table 8)。

## 8. 副作用、臨床検査成績

投与期間中および投与終了時に副作用を訴えた症例は90例中3例(3.3%)であり、内容は嘔気2例、胃痛1例であった。しかし臨床検査値に異常を示した症例は1例も認めず、また発疹などの過敏反応を示す症例とか重篤な副作用のみられた症例はなく、一方嘔気、胃痛を訴えた症例も何ら処置することなく治療の継続は可能であった(Table 9)。

Table 9. Side effects

Side effect	No. of cases (%)
Nausea	2/90 (2.2)
Stomachache	1/90 (1.1)
Total	3/90 (3.3)

Table 10. Overall clinical efficacy

Symptom		resolved			improved			unchanged		
		c*	d*	u*	c	d	u	c	d	u
Pyuria	eliminated	49	5	2	2	1	2			1
	suppressed	3	1		2		1			
	unchanged	3	1							
		Excellent: 49 (67.1%)			Overall effective rate 71/73 (97.3%)					
		Good : 22 (30.1%)								
		Poor : 2 (2.8%)								

\* c: cleared, d: decreased, u: unchanged

## 9. 効果判定

前述の UTI 薬効評価基準にもとづき各症例について検討した。効果判定有用症例は 90 例中 73 例で、著効 49 例 (67.1%), 有効 22 例 (30.1%), 無効 2 例 (2.7%) であり、著効と有効を合わせた有効症例は 71 例 (97.3%) であった (Table 10)。

## 10. 主治医判定

薬剤の有用性判定として治療経過、治療効果、副作用および患者の印象などを加味して主治医が判定した。結果は 90 例中有用性あり 83 例 (92.2%), 有用性なし 6 例 (6.7%), 判定不能 1 例 (1.1%) であった。

## 11. 症例

pivmecillinam の治療前後で膀胱鏡検査にて膀胱粘膜における変化を観察した症例を示す。

患者は 58 歳女子で発症後 3 日目に排尿痛を訴え当科外来を受診した症例で、自覚症状は排尿痛 (卅)、頻尿 (一)、膿尿 (卅)、細菌尿 (+)、尿培養にて起炎菌は *E. coli* であり、単純性急性膀胱炎と診断した。pivmecillinam 50 mg 1 日 3 回を 3 日間投与後、自覚症状 (一)、膿尿 (一)、細菌尿 (一) で著効と判定した症例であるが、治療前の膀胱鏡所見は Fig. 2 のように膀胱粘膜全体に出血斑が著明で、浮腫状を呈し高度の急性炎症像を示している。治療後は Fig. 3 のように膀胱粘膜全体にみられた出血斑は著明に改善され、浮腫も軽快しているが、まだ発赤が軽度残っている。

## 考 察

新経口合成ペニシリン剤である pivmecillinam の女子単純性急性膀胱炎に対する治療効果を検討した。その効果判定の基準としては UTI 研究会から出された試案のうち急性症における薬効評価基準にもとづいて行なった。

まづ投与量、投与期間に関しては従来の合成経口ペニシリン剤では単純性急性膀胱炎の治療の場合 1 日投与量 1000 mg で 7 日間投与が一般的な投与方法と思

われる。しかし薬剤効果の判定を目的とするならば投与量も投与期間も最少限度まで少なくした方が効果が明確になるという観点から、他の報告<sup>9,10)</sup>では 1 日 200 mg の投与が多いようであるが、われわれは 150 mg/日を 3 日間投与で治療を行なった。

つぎに治療効果に関してみると、自覚症状のうち頻尿についての経過は、85 例中消失は 70 例 (82.4%)、軽快は 12 例 (14.1%)、排尿痛は 85 例中消失は 78 例 (91.8%)、軽快は 4 例 (4.7%) と 2 項目とも高率に改善を認めた。これは他の報告<sup>2,11,12)</sup>と同様の成績であった。また膿尿は 90 例中正常化 75 例 (83.3%)、改善 8 例 (8.9%) と高率に膿尿の改善が認められたが、たとえば治療前に (卅) で治療後 (±) になっても改善と判定されるので、主観的には正常化と判定してもよいと思われる症例も含まれ、実際には数字以上に有効と考えられる。

細菌尿に関しては 80 例中陰性化 67 例 (83.3%) と多数の症例に菌陰性化が認められ、減少は 10 例 (12.5%) で、不変は 3 例 (3.8%) であり、他の報告<sup>2,8,9)</sup>と同様の結果である。起炎菌に関しては菌種が確定できたのは 80 例で、そのうち 75 例 (93.8%) は消失し、5 例 (6.2%) は減少および不変であった。膀胱炎の起炎菌としては *E. coli* が大多数を占めるといわれているが、われわれの結果からも 80 例中 61 例 (76.3%) が *E. coli* であり、それをうらづけるものであった。一方 pivmecillinam のグラム陰性桿菌特に *E. coli* に対する有効性は多数報告<sup>4,5,6,13)</sup>されているが、われわれの結果でも 61 例中 58 例 (95.1%) に消失を認め、同様に *E. coli* に対しては有効なものと思われる。

つぎに菌交代に関してみると、80 例中 8 例 (10.0%) に菌交代を認め、全例が *E. coli* からの菌交代であった。他の報告<sup>11)</sup>と比較するとすこし頻度が高く、全例が *E. coli* であった点に関しては今後の検討が望まれる。

他剤耐性菌に対する効果に関してみると、AB-PC 耐性菌には 17 例中 16 例 (94.1%)、CEX 耐性菌には 6 例

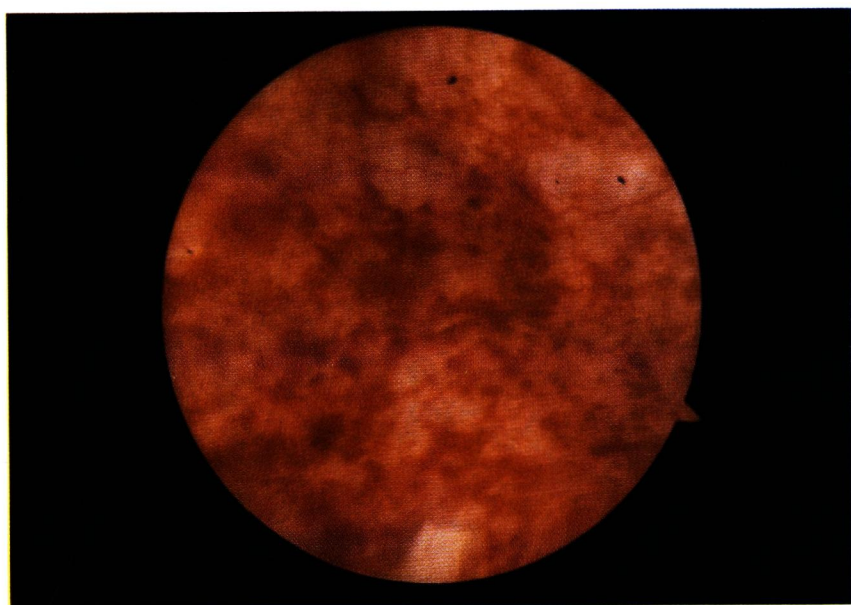


Fig. 2. Cystoscopic photography before the pivmecillinam therapy. Severe petechia, edema and swelling with flore were seen all over the bladder mucosa.

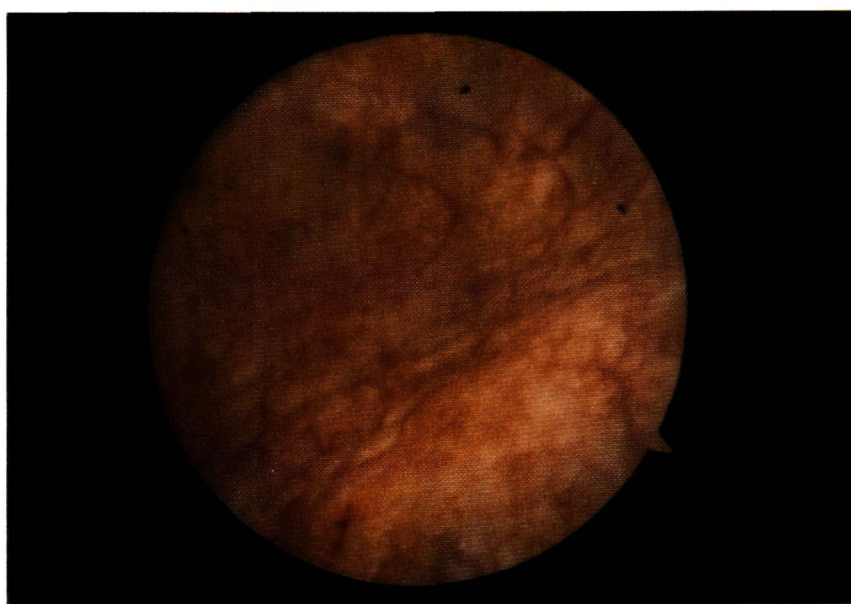


Fig. 3. Cystoscopic photography after the pivmecillinam therapy from the same case of Fig. 2. Severe petechia, edema and swelling were disappeared while slight flore was yet seen.

中5例(83.3%), NA 耐性菌には4例中4例(100.0%), 合計27例中25例(92.6%)に有効であり, 新薬としては当然であるが, 他の報告<sup>4,6)</sup>と同様に満足すべき結果であった。

副作用に関しても重篤なものは1例もなく軽度なものが90例中3例(3.3%)に認められたに過ぎず, 臨床検査値にも何ら異常を認めなかった。さらに石神<sup>14)</sup>の全国集計にても重篤な副作用はほとんど認められていない。これからみると長期連用投与の場合は別として, 短期間の投与では安全性に関して問題はないものと思われる。

最後に UTI 基準による総合臨床効果に関しては, 73例中著効49例(67.1%), 有効22例(30.1%), 無効2例(2.7%)で著効と有効を合わせた有効率は97.3%となり, 他の報告<sup>2,8,9,13)</sup>と比較しても非常に満足すべき結果と思われる。

さらに剤型が小型の錠剤のため服用しやすく, 1日3回の服用で充分効果が期待できることなどを加味して, pivmecillinam は単純性急性膀胱炎に対して有効かつ安全であり高い有用性を持った薬剤であると評価できる。

一方治療効果の面からみると pivmecillinam 50 mg を1日3回で3日間投与し, 各検査項目について著効を示した症例の場合に膀胱鏡所見でもあきらかな改善をみたとはいえ, まだ軽度の炎症像が認められた。したがって単純性急性膀胱炎の治療の目的のためには1週間程度の投与が必要と思われる。

## 結 語

pivmecillinam の女子単純性急性膀胱炎に対する有効性, 安全性について UTI 薬効評価基準にもとづいて検討し, 下記の結果を得た。

1. 排尿痛, 頻尿の自覚症状は高率に改善された。
2. 膿尿, 細菌尿も高率に改善された。
3. 起炎菌は *E. coli* が80例中61例(76.3%)と大部

分を占めていたが, その他の起炎菌を含めて, 治療後の菌の陰性化が80例中75例(93.8%)と高率に認められた。

4. 他剤耐性菌27例に対しても25例(92.6%)に有効で, 高い有効率を得た。

5. 副作用としては重篤なものはなく, 胃腸障害など軽度なものが若干例に認められたのみで安全なものと思われる。

6. UTI 薬効評価基準にもとづく判定では97.3%と高い有効率を得た。

7. 膀胱鏡検査による観察結果でも, 膀胱粘膜の変化は著明に改善されていた。

以上から pivmecillinam は女子単純性急性膀胱炎に対して高い有用性があると思われる。

## 文 献

- 1) Lund, F. and Tybring, L.: Nature New Biology, **236**: 135, 1972.
- 2) 三田俊彦・ほか: Chemotherapy, **25**: 261, 1977.
- 3) 山崎俊幸・ほか: Chemotherapy, **25**: 109, 1977.
- 4) 中沢昭三・ほか: Chemotherapy, **25**: 28, 1977.
- 5) 中尾雅文・ほか: Chemotherapy, **25**: 61, 1977.
- 6) 山崎俊幸・ほか: Chemotherapy, **25**: 87, 1977.
- 7) 大越正秋・ほか: UTI 薬効評価基準, 第2版 UTI 研究会, 代表大越正秋, 1978.
- 8) 堀江正宣・ほか: Chemotherapy, **25**: 248, 1977.
- 9) 河村信夫・大越正秋: Chemotherapy, **25**: 229, 1977.
- 10) 西尾 彰・ほか: Chemotherapy, **25**: 219, 1977.
- 11) 石神襄次・ほか: Chemotherapy, **25**: 323, 1977.
- 12) 大井好忠・ほか: Chemotherapy, **25**: 317, 1977.
- 13) 鈴木恵三・ほか: Chemotherapy, **25**: 235, 1977.
- 14) 石神襄次: Chemotherapy, **25**: 1, 1977.

(1979年8月10日迅速掲載受付)